

Hubungan *Peritoneal Carcinomatosis Index* dan *Predictive Index Value Fagotti* dengan Kadar Serum *Fatty Acid Binding Protein 4* pada Kanker Ovarium Epitel Stadium Lanjut

MUHAMMAD RIZKI YAZNIL¹, BRAHMANA ASKANDAR TJOKROPRAWIRO¹, DYAH FAUZIAH²

¹Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi RS. Dr. Soetomo Surabaya, FK Universitas Airlangga

²Departemen Patologi Anatomi RS Dr. Soetomo Surabaya, FK Universitas Airlangga

Diterima: 18 Agustus 2017; Direview: 21 Agustus 2017; Disetujui: 24 Agustus 2017

ABSTRACT

In advanced ovarian cancer, the main goal of surgery is complete debulking with no visible residual tumor, and predicting it before surgery has become a goal that still unresolved. The ability in advanced ovarian cancer surgery varied between healthcare facilities. Recent discovery put forward the role of fatty acid as one of the main source of energy for ovarian cancer aggressiveness and the role of fatty acid binding protein (FABP) especially FABP4 expression as an important biomarker for predicting residual disease in ovarian cancer. There are no data about FABP4 serum in ovarian cancer and it's role in predicting the extensiveness of advanced stage ovarian cancer.

To evaluate correlation between FABP4 serum level with PIV Fagotti Score and Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) in advanced stage ovarian cancer. Analytic observational study. Among 28 subjects, most age groups (46.4%) are 40–45 years of age, 46.4% with normal body mass index, 71.4% with ovarian cancer stage IIIC, 75% with high grade serous adenocarcinoma, average ascites volume 3232.1 ± 2006.9 mL, median CA125 serum 1094 u/mL (12–19425 u/mL). The rate of optimal and complete debulking is 53.5% from 28 subjects. Strong expression of FABP4 on 42.9% subjects. Mean FABP serum 69.6 ± 51.4 ng/mL. Mean PCI score is 14.5 (3–29), mean PIV score is 6 (2–12). There is a significant correlation between FABP4 expression and FABP4 serum level ($p < 0.05$) with moderate power ($r = 0.55$), and a significant correlation with moderate power ($r = 0.421$) between FABP4 serum level with PCI and PIV score. There is a significant correlation with moderate power between rising FABP4 serum and the extent of peritoneal carcinomatosis evaluated by PCI and PIV Fagotti Score in advanced stage ovarian cancer.

Keyword: advanced stage ovarian cancer, resectability, FABP4, PCI, PIV Fagotti Score.

ABSTRAK

Prediksi resektabilitas pada kanker ovarium epitel masih merupakan masalah penting yang belum terpecahkan. Penelitian-penelitian mutakhir mengemukakan peran dari asam lemak sebagai salah satu sumber energi penting bagi progresivitas kanker ovarium. FABP4 sebagai salah satu protein yang berperan dalam transportasi asam lemak merupakan salah satu biomarker yang dijumpai pada kanker ovarium dengan residu tumor. Akan tetapi, penelitian mengenai kadar serum FABP4 pada stadium lanjut belum ada. Selain itu, apakah PCI dan PIV skor Fagotti mempunyai hubungan dengan kadar serum FABP4 pada kanker ovarium stadium lanjut belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara PIV skor Fagotti dan PCI dengan kadar serum FABP4 pada penderita kanker ovarium stadium lanjut. Observasional analitik digunakan dalam penelitian ini, di mana peneliti ingin melihat korelasi antara nilai skor PIV skor Fagotti dan PCI dengan kadar serum FABP4. Subjek penelitian berjumlah 28 orang dengan karakteristik: kelompok usia terbanyak 40–45 tahun (46,4%); indeks massa tubuh normal (46,4%); stadium FIGO IIIC (71,4%); *high grade serous ovarian cancer* (75%); jumlah rerata asites 3232,1 ± 2006,9 mL; median kadar serum CA125 1094 u/mL (12–19425 u/mL); 53,5% subjek dapat dilakukan sitoreduksi optimal dan kompli. Ekspresi FABP4 yang kuat terjadi pada 42,9% subjek. Rerata kadar serum FABP4 69,6 ± 51,4 ng/mL. Korelasi signifikan antara ekspresi FABP4 dengan kadar serum FABP4 pada penelitian ini ($p < 0,05$), dengan tingkat korelasi sedang ($r = 0,55$). Rerata PCI total 14,5.

KORSPONDENSI:

Muhammad Rizki Yaznil,
dr, SpOG

Divisi Onkologi Ginekologi,
Departemen Obstetri
dan Ginekologi RSUP. H.
Adam Malik, FK Universitas
Sumatera Utara
RSUP H. Adam Malik, Jalan
Bungala No.17, Medan,
20136.
No. Telp: 081361626000
Email: rizkiyaznil@gmail.com

Rerata PIV adalah 6 dengan nilai minimum 2 dan maksimum 12. Didapatkan korelasi signifikan ($p < 0,05$) antara kadar serum FABP4 dengan penilaian PCI dan PIV dengan tingkat korelasi sedang ($r = 0,421$, $r = 0,458$). Pada penelitian ini ditemukan korelasi signifikan dengan kekuatan korelasi sedang antara peningkatan skor PIC dan PIV skor Fagotti dengan peningkatan kadar serum FABP4 pada pasien kanker ovarium stadium lanjut.

Kata Kunci: kanker ovarium epitel, resektabilitas, FABP4, PCI, PIV skor Fagotti

PENDAHULUAN

Kanker ovarium epitel merupakan penyebab kematian terbanyak pada wanita dengan kanker ginekologis. Angka kejadian kanker ovarium sebesar 240.000 wanita di seluruh dunia dengan angka kematian 150.000 pada 2012.¹ Di Indonesia, kejadian kanker ovarium menempati urutan kedua setelah kanker serviks.²

Angka ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitel stadium lanjut sangat dipengaruhi oleh keberhasilan operasi untuk mengangkat semua tumor tanpa residu. Akan tetapi, pada pasien di mana tidak mungkin dilakukan pengangkatan tumor tanpa residu, pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dan dilanjutkan dengan *interval debulking* merupakan pilihan yang baik. Hal ini tidak memengaruhi angka ketahanan hidup penderita dengan angka morbiditas yang lebih rendah bila dibandingkan operasi primer dengan residu di atas 1 cm (*suboptimal*).³ Oleh karena itu, prediksi keberhasilan terapi bedah primer akan sangat memengaruhi morbiditas pasien.

Resektabilitas kanker ovarium epitel yang ditandai dengan residu tumor sangat berpengaruh terhadap kesintasan. Akan tetapi, kemampuan reseksi tumor sangat dipengaruhi bukan hanya oleh biologi tumor, tetapi juga oleh tim bedah, infrastruktur rumah sakit, dan status performa pasien. Oleh karena itu, penggunaan PCI (*peritoneal carcinomatosis index*) dan PIV (*peritoneal index value*) skor Fagotti sebagai faktor prediktor resektabilitas akan meniadakan sebagian faktor perancu yang terkait tim bedah.

Pada 2014, Tucker, dkk., mengajukan suatu pemahaman bahwa residu tumor pada kanker ovarium epitel bergantung pada karakteristik tumor tersebut, meskipun tim bedah sudah berupaya optimal. Dari penelitian mereka, didapatkan dua marker utama pada sel kanker, yaitu FABP4 (*fatty acid binding protein 4*) dan ADH1B (*alcohol dehydrogenase 1B*). Marker ini didapatkan pada

kanker ovarium stadium lanjut dengan residu.⁴ Akan tetapi, untuk mendapatkan sel kanker minimal harus dilakukan biopsi jaringan yang cukup banyak, minimal melalui laparoskopi dan merupakan tindakan invasif. Pada kanker ovarium stadium lanjut yang dapat dinilai preoperatif dengan konfirmasi dari sitologi asites dan secara radiologis tidak dapat dilakukan *debulking* optimal, maka protokolnya adalah kemoterapi *neoadjuvant* terlebih dahulu, disusul sitoreduksi interval. Namun, penilaian residu preoperatif dengan CT scan saja mempunyai nilai akurasi yang bervariasi, yaitu sekitar 46–75%.^{5,6} Untuk memperkuat penilaian prediksi residu tumor, dibutuhkan faktor prediktor lain.

KOE (kanker ovarium epitel) yang sebagian besar terdiri dari jenis HGSOE (*high grade serous ovarian cancer*), mempunyai karakteristik pertumbuhan yang cepat, seringkali dijumpai pada stadium lanjut, dan ditandai dengan mutasi p53. Pertumbuhan yang agresif ini membutuhkan sumber energi yang besar pula, di mana terjadi perubahan metabolisme energi pada sel kanker pada umumnya, yaitu penggunaan glikolisis yang lebih aktif dibandingkan dengan sel normal dan pemanfaatan lemak sebagai sumber energi. Dengan meningkatnya penggunaan lemak sebagai sumber energi maka diperlukan mobilisasi asam lemak dari adiposit. Salah satu karakteristik kanker ovarium epitel adalah metastasis yang sangat sering ke omentum sehingga mobilisasi asam lemak dari adiposit di omentum memerlukan peranan FABP4 agar ekspresinya meningkat.^{6,7} Akan tetapi, apakah peningkatan ekspresi FABP4 ini juga berhubungan dengan peningkatan kadarnya di serum, masih belum diketahui. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai korelasi antara PCI dan PIV skor Fagotti dengan kadar serum FABP4 pada penderita kanker ovarium epitel stadium lanjut.

MATERI DAN METODE

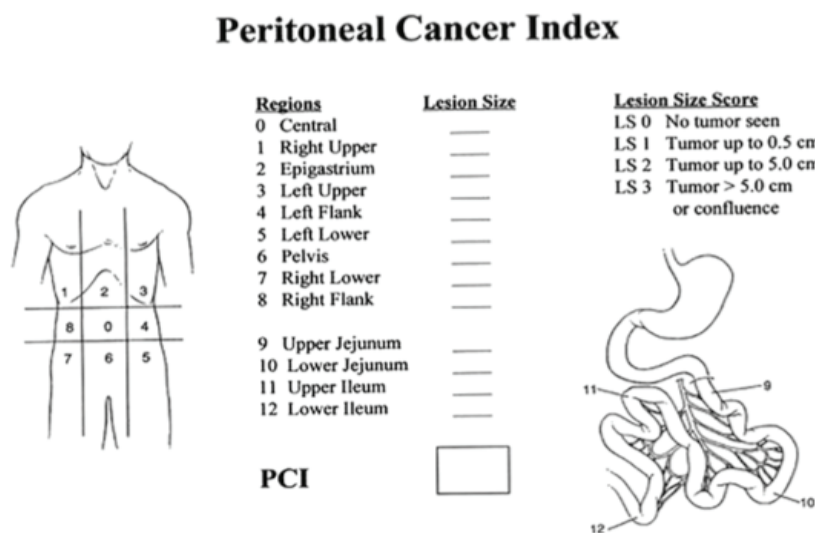
Jenis dan rancangan penelitian ini adalah observasional analitik secara potong lintang pada penderita kanker ovarium yang akan menjalani operasi di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

Populasi penelitian adalah semua pasien kanker ovarium FIGO stadium III sampai IV. Sampel penelitian adalah semua pasien kanker ovarium FIGO stadium III sampai IV yang dilakukan tindakan operasi di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel secara *consecutive sampling*.

Kriteria inklusi: pasien curiga kanker ovarium stadium lanjut yang menjalani operasi di RSUD Dr. Soetomo, ada asites dan/atau efusi pleura, ada dugaan peritoneal carcinomatosis yang didiagnosis melalui pencitraan, ada metastasis di luar pelvik, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi: indeks massa tubuh di atas atau sama dengan 30, ada riwayat menderita kelainan kardiovaskular yang tercatat di rekam medis atau melalui anamnesis, menderita dislipidemia, menderita gangguan fungsi hati, menderita diabetes melitus, menderita stroke iskemik akut, menderita kanker primer di tempat lain selain kanker ovarium, serta sedang mengonsumsi pil kontrasepsi kombinasi oral, *insulin sensitizers*, dan obat dislipidemia dalam 2 bulan terakhir.

PCI dinilai pada saat laparotomi dengan membagi abdomen dan pelvis menjadi 13 regio (lihat gambar). Setiap regio diberikan nilai ukuran lesi (*Lesion size Score/LS*), berkisar anatara LS 0 sampai LS 3. LS 0 menandakan tidak ada tumor di regio tersebut; LS 1 menandakan adanya tumor ukuran sampai 0,5 cm; LS 2 menandakan ukuran tumor sampai 5 cm; dan LS 3 menandakan adanya ukuran tumor lebih dari 5 cm atau tumor yang berkelompok menjadi satu sehingga ada perlekatan dengan organ sekitarnya. Tumor primer yang dapat diangkat tidak diberikan skor.⁸

PIV skor Fagotti (tabel 1) dinilai dari 7 kriteria, di mana total skor adalah 14 dan minimal 0, juga dinilai pada saat operasi.⁹



Gambar 1: Peritoneal cancer index

Tabel 1: Skor Peritoneal Index Value Fagotti

Kriteria	0	2
Peritoneal carcinomatosis	Melibatkan area terbatas (sepanjang parakolika atau pada peritoneum pelvik) dan dapat dieksisi dengan peritonektomi	Keterlibatan peritoneum masif dan juga distribusi karsinomatosis milier
Diafragma	Tidak ada infiltrasi dan tidak ada modul konfluen pada permukaan diafragma	Infiltrasi luas atau nodul konfluen pada mayoritas permukaan diafragma
Mesenterium	Tidak ada infiltrasi dan keterlibatan sentral mesenteium	Nodul infiltratif atau keterlibatan sentral mesenterium ditandai dengan mobilitas yang terbatas dari usus
Omentum	Tidak ada penyebaran tumor di omentum	Penyebaran tumor sepanjang omentum sampai kurvatura mayor lambung
Infiltrasi usus	Diperkirakan tidak diperlukan reseksi usus dan tidak ada karsinomatosis milier	Diperkirakan diperlukan reseksi usus atau adanya karsinomatosis milier
Infiltrasi lambung	Tidak ada infiltrasi	Infiltrasi tumor ke lambung
Hepar	Tidak ada nodul	Ada nodul di permukaan hepar

Ekspresi FABP4 dinilai secara imunohistokimia (IHK) pada tumor primer menggunakan *Anti-FABP4 Antibody* yang merupakan antibodi poliklonal dari *Booster Biological Technology California, USA*, untuk pemeriksaan ekspresi FABP4 pada jaringan. Penilaian dilakukan secara semikuantitatif menggunakan metode berikut. Intensitas pewarnaan diberi nilai 1–3 dengan kriteria: tidak ada pewarnaan = 0, lemah = 1, sedang = 2, dan kuat = 3. Sedangkan persentase ekspresi pada seluruh lapangan pandang besar diberi nilai sesuai kriteria: <25% = 1; 25–50% = 2; 50–75% = 3; dan >75% = 4. Kemudian kriteria ekspresi dinilai dengan mengalikan persentase dengan intensitas (IxP). Nilai minimum 0 dan nilai maksimum 12.

Kadar serum FABP4 dinilai dari serum subjek penelitian dengan metode ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Digunakan *Quantikine ELISA Human FABP4 (R&D System, Inc., Minneapolis, USA)* untuk pemeriksaan FABP4 pada serum subjek penelitian.

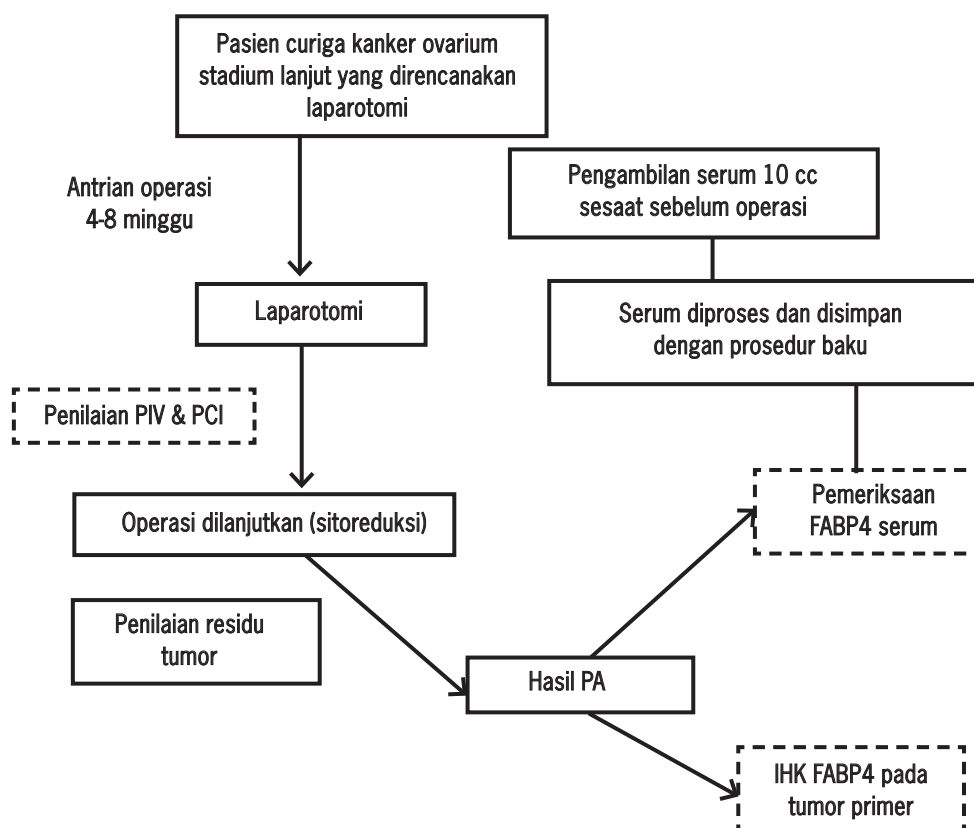
Data disajikan dalam bentuk tabel, lalu dilakukan analisis deskriptif untuk mengetahui frekuensi

masing-masing karakteristik penelitian. Kemudian data PCI, PIV, dan kadar serum FABP4 dilakukan analisis untuk mengetahui distribusinya dan dianalisis dengan uji korelasi.

HASIL

Penelitian ini dilakukan mulai Oktober 2016 sampai Maret 2017. Selama kurun waktu tersebut, didapatkan 56 subjek penelitian, dan 8 subjek di antaranya dengan hasil histopatologi akhir jinak. Dari 48 subjek dengan kanker ovarium, 28 di antaranya memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Dari 28 subjek penelitian kelompok, 46,4% di antaranya berusia 40–50 tahun (terbanyak), dengan rerata usia 52 tahun. Berdasarkan indeks massa tubuh, sebagian besar (13 orang atau 46,4%) subjek penelitian mempunyai indeks massa tubuh normal. Tidak ada subjek penelitian yang mempunyai indeks massa tubuh obesitas karena merupakan salah satu kriteria eksklusi penelitian.



Gambar 2. Alur kerja penelitian

Tabel 2: Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dan indeks massa tubuh

Karakteristik	Frekuensi	(%)
Usia		
<40 tahun	2	7,1
40 – 50	9	32,1
50 – 60	13	46,4
>60	4	14,3
Total	28	100
Mean ± SD	52,2 ± 11,8	
Min-Max	22–78 tahun	
Indeks massa tubuh		
<20	1	3,3
20 – 25	5	16,7
>25	9	30
Total	28	100
Mean ± SD	21,7 ± 3	
Min-Max	16–28	
Stadium FIGO		
Stadium IIIB	6	18,5
Stadium IIIC	20	71,4
Stadium IVA	2	7,1
Hispatologi		
High grade serous	21	75
Poorly differentiated adenocarcinoma	3	10,7
Clear cell adenocarcinoma	1	3,6
Endometrioid adenocercinoma	2	7,1
Mucinous adenocarcinoma	1	3,6
Asites (mL)		
Mean ± SD	3232,1 ± 2006,9	
Min-Max	500–7500	
Kadar serum CA125 (u/mL)		
Median	1094	
Min-Max	12–19425	
Residu tumor		
0	9	32,1
<1 cm	6	21,4
>1 cm	2	7,1
Biopsi	11	39,3

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek penelitian menderita kanker ovarium stadium IIIC (71,4%); kemudian stadium IIIB (18,5%); dan stadium IVA (7,1%). Secara histopatologi, yang terbanyak adalah *high grade serous adenocarcinoma* sebanyak 75%; kemudian *poorly differentiated adenocarcinoma* sebanyak 10,7%; *endometrioid adenocarcinoma* sebanyak 7,2%; serta *mucinous adenocarcinoma* dan *clear cell adenocarcinoma* masing-masing 1 kasus (3,6%). Jumlah rerata asites dari 28 subjek adalah 3232,1 ± 2006,9 mL. Sedangkan median kadar serum CA125 (*cancer antigen 125*) pada penelitian ini adalah 1094 u/mL dengan rentang 12–19425 u/mL. Pada penelitian ini, sebanyak 39,3% subjek hanya dapat dilakukan biopsi saja; 32,1% dapat dilakukan operasi sitoreduksi sampai tidak tersisa massa tumor yang tampak (residu 0); 21,4% menyisakan residu di bawah 1 cm (sitoreduksi optimal); dan 7,1% menyisakan residu di atas 1 cm (sitoreduksi suboptimal).

Analisis korelasi antara ekspresi FABP4 dengan kadar serum FABP4 dapat dilihat pada tabel 3. Pada analisis didapatkan korelasi yang signifikan antara ekspresi FABP4 dengan kadar serum FABP4 pada penelitian ini ($p < 0,05$), dengan tingkat korelasi kuat ($r = 0,55$).

Tabel 3: Hubungan ekspresi IHK FABP4 dengan kadar serum FABP4

Ekspresi FABP4	n	%	Kadar serum FABP4 (ng/mL)	Analisis
Lemah	6	21,4	Mean: 23,2	$p = 0,003^*$
Sedang	10	35,7	Mean: 66,5	$r = 0,55$
Kuat	12	42,9	Mean: 95,3	
Total	28	100	Mean ± SD: 69,6 ± 51,4 Min-Max: 8,1 – 154,5	

*Korelasi Pearson

Pada penelitian ini didapatkan skor PCI total paling tinggi sebesar 29, paling rendah 3. Kelompok terbanyak terjadi pada PCI total di bawah 10 (39,3%); kemudian PCI total di atas 20 (32,1%); dan PCI total 10–20 (28,6%). Nilai rerata PCI total 14,5. Bila penyebaran kanker dinilai menggunakan PIV skor Fagotti maka kelompok terbanyak adalah PIV di bawah 8, yaitu 53,6%, dan PIV di atas atau sama dengan 8, yaitu 46,4%. Nilai rerata PIV adalah 6, dengan nilai minimum 2 dan maksimum 12 (Tabel 4).

Tabel 4: Hasil perhitungan PCI dan skor PIV Fagotti

Hasil	n	%
PCI		
<10	11	39,3
10 – 20	8	28,6
>20	9	32,1
Total	28	100
Mean ± SD	14,5	
Min-Max	3–29	
PIV skor Fagotti		
<8	15	53,6
≥8	13	46,4
Total	28	100
Mean ± SD	6	
Min-Max	2–12	

Pada penelitian ini didapatkan korelasi signifikan ($p < 0,05$) antara kadar serum FABP4 dengan penilaian PCI dengan tingkat korelasi sedang ($r = 0,421$). Demikian juga dengan skor PIV Fagotti, didapat korelasi yang signifikan antara skor PIV Fagotti dengan kadar serum FABP4 ($P < 0,05$) dengan tingkat korelasi sedang ($r = 0,458$).

Tabel 5: Korelasi serum FABP4, skor PCI dan PIV

		Serum FABP4	Total PCI	PIV Fagotti
Serum FaBP4	<i>Pearson Correlation</i>	1	,421*	,458*
	p		,026	,014
Total PCI	<i>Pearson Correlation</i>	,421*	1	,868**
	p	,026		,000
Peritoneal index value Fagotti	<i>Pearson Correlation</i>	,458*	,868**	1
	p	,014	,000	

** . Korelasi signifikan pada 0.01 (Hipotesis dua arah).

* . Korelasi signifikan pada 0.05 (Hipotesis dua arah).

Pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar serum FABP4 dan CA125 dengan residu tumor pada penelitian ini (tabel 6).

Tabel 6: Hubungan antara residu tumor dengan kadar serum FABP4 dan CA 125

Residu Tumor	Rerata Serum FABP4 (ng/mL)	p	Rerata CA 125 (u/mL)	p
< 1 cm	61,62	0,388*	1461,98	0,097*
> 1 cm	78,77		4221,28	

* *Independent sample T-Test*

PEMBAHASAN

Pemilihan antara pembedahan primer dengan pemberian kemoterapi neoadjuvant merupakan salah satu diskusi penting dalam penanganan kanker ovarium. Tentu pembedahan primer dengan tidak ada residu atau residu optimal merupakan tujuan utama penanganan kanker ovarium dan terbukti sangat memengaruhi prognosis penderita kanker ovarium. Akan tetapi, tidak dapat dipungkiri bahwa kanker ovarium sering ditemukan dalam stadium lanjut dan keputusan apakah tim bedah mampu melakukan operasi sitoreduksi komplit/optimal atau tidak merupakan sesuatu yang sangat krusial. Selain kemampuan tim bedah dan fasilitas pelayanan kesehatan yang tersedia, konstitusi pasien juga sebagai faktor penting dalam menentukan keberhasilan sitoreduksi. Faktor konstitusi terdiri dari kondisi pasien secara umum atau status performa pasien, adanya pemberat penyakit lain yang tidak memungkinkan tindakan sitoreduksi dilakukan dengan aman, dan yang tidak kalah pentingnya adalah biologi tumor dari kanker ovarium tersebut.

Seleksi pasien yang tepat penting untuk sitoreduksi primer atau neoadjuvant di seluruh dunia, terutama pada stadium IIIC–IVA. Sekitar 70% penderita kanker ovarium ditemukan pada stadium III–IV. Pada stadium IIIC–IVA di mana penyebaran tumor sudah melibatkan organ abdomen bagian atas, diperlukan keahlian dan kerjasama tim yang mumpuni serta penilaian yang objektif akan keamanan dilakukan prosedur sitoreduksi dengan mempertimbangkan risiko dan manfaat yang akan diterima pasien. Pada penelitian ini, 22 subjek (78,5%) menderita kanker ovarium stadium IIIC–IVA sehingga sangat perlu penilaian yang objektif untuk pemilihan terapi.

Jenis histopatologi terbanyak pada kanker ovarium epitel adalah *high grade serous adenocarcinoma*, sekitar 60–75% dari seluruh kanker ovarium jenis epitel dan hampir selalu ditemukan pada stadium lanjut.^{10,11} Pada penelitian ini, didapatkan 21 subjek (75%) dengan histologi *high grade serous adenocarcinoma*.

Pada penelitian ini didapatkan median kadar serum CA125 sebesar 1094 u/mL (12–19425 u/mL). Kadar CA125 ≥ 500 u/mL merupakan salah satu dari 3 faktor klinis prediktif keberhasilan sitoreduksi. Ketiga faktor klinis tersebut adalah usia ≥ 60 tahun, CA125 ≥ 500 u/mL, dan PS ASA ≥ 3 . Chi dkk., awalnya juga melaporkan bahwa kadar CA125 di atas 500 u/mL sebelum operasi berkaitan dengan sitoreduksi suboptimal. Penelitian lanjutan juga menyimpulkan bahwa CA125 merupakan prediktor untuk keterlibatan abdomen bagian atas, tapi tidak selalu berkaitan dengan sitoreduksi suboptimal bila usaha maksimal dalam reseksi metastasis abdomen bagian atas dilakukan. Penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda-beda dan metaanalisis menyimpulkan bahwa CA125 ≥ 500 u/mL merupakan salah satu faktor risiko untuk sitoreduksi suboptimal, tetapi akurasi kurang baik untuk memprediksi keberhasilan operasi.¹²

Definisi GOG (*gynecologic oncology group*) untuk sitoreduksi optimal menggunakan 1 cm sebagai batasan, meskipun cukup banyak penelitian yang menunjukkan sitoreduksi komplis (residu 0) mempunyai keuntungan lebih dalam hal kesintasan hidup pasien kanker ovarium. Pada penelitian ini, sebanyak 15 subjek (53,5%) dapat dilakukan sitoreduksi optimal dan 9 (32,1%) di antaranya sampai residu 0 (sitoreduksi komplis). Angka keberhasilan sitoreduksi bervariasi di berbagai pusat kanker, tetapi 50% merupakan batas standar yang cukup baik, meskipun pada penelitian ini tidak menggambarkan angka yang sebenarnya karena masih memasukkan pasien dengan stadium IIIB.¹³

Pada penelitian ini didapatkan korelasi signifikan sedang ($p < 0,05$; $r = 0,55$) antara peningkatan ekspresi FABP4 pada kanker ovarium dengan peningkatan kadar serum FABP4. FABP4 adalah salah satu dari lima jenis FABP yang dikenali pada manusia dengan fungsinya yang diketahui, yaitu mengendalikan transportasi, metabolisme, dan penyimpanan asam lemak; serta kemungkinan merupakan regulator utama metabolisme lemak, inflamasi, dan homeostasis energi. Pada kanker ovarium, FABP4 diduga sebagai mediator kunci antara interaksi sel kanker ovarium dan adiposit dengan meningkatkan ketersediaan lemak dan mendukung metastasis. Neiman KM dkk., mendapatkan perbandingan ekspresi FABP4 yang berbeda antara tumor primer dan metastasis omentum pada kanker ovarium, di mana terjadi peningkatan ekspresi FABP4 pada metastasis omentum. Tucker SL dkk., mendapatkan adanya hubungan antara peningkatan ekspresi FABP4 dan ADH1B dengan residu tumor pada kanker ovarium serosum derajat

tinggi dan menyimpulkan bahwa pasien kanker ovarium dengan ekspresi tinggi gen-gen FABP4 dan ADH1B mungkin merupakan kandidat kuat untuk kemoterapi neoadjuvant. Ini menandakan beban tumor awal sebagai prediktor kuat untuk residu pasca-operasi. Mekanisme peningkatan ekspresi FABP4 kemungkinan berkaitan dengan mutasi TP53.^{4,7,8}

Rerata kadar serum FABP4 pada penderita kanker ovarium stadium lanjut adalah $69,6 \pm 51,4$ ng/mL. Rerata kadar serum FABP4 normal pada wanita dari penelitian Furuhashi M, dkk., adalah 20,5 ng/mL. Pada penelitian ini juga dilakukan pemeriksaan serum FABP4 terhadap 36 subjek sehat dan didapatkan rerata kadar serum FABP4 16,2 ng/mL.¹⁴

Kadar serum FABP4 dari penelitian Furushahi M, dkk., sangat dipengaruhi oleh jenis kelamin, indeks massa tubuh, adanya gangguan kardiovaskular, gagal ginjal, kelainan hati, dislipidemia, diabetes melitus, dan sindrom metabolik.¹⁴ Pada penelitian ini, semua faktor ini dikontrol dengan melakukan eksklusi.

Kadar rerata FABP4 di serum untuk penderita kanker ovarium stadium lanjut dalam penelitian ini adalah $69,6 \pm 51,4$ ng/mL. Didapatkan korelasi yang signifikan dengan tingkat korelasi sedang antara peningkatan kadar serum FABP4 dengan peningkatan skor PCI ($p < 0,05$, $r = 0,42$) dan PIV skor Fagotti ($p < 0,05$, $r = 0,46$). Dapat dikatakan bahwa penelitian ini adalah yang pertama sekali melakukan korelasi antara kadar serum FABP4 dengan luasnya metastasis di abdomen pada kasus kanker ovarium. Penggunaan skor PCI dan PIV bertujuan untuk meningkatkan validitas eksternal, di mana kemampuan setiap pusat pelayanan kesehatan untuk dapat melakukan sitoreduksi kanker ovarium bervariasi. Kedua skor ini juga mempunyai korelasi yang sangat kuat, tetapi peneliti lebih memilih menggunakan skor PIV karena lebih mudah diingat dan tidak banyak komponen yang harus dievaluasi. Skor PIV sejatinya merupakan penilaian yang dilakukan secara laparoskopi sehingga penilaian cepat dan objektif bisa dilakukan tanpa meningkatkan morbiditas karena tindakan pada pasien kanker ovarium stadium lanjut. Skor PCI paling baik untuk laparotomi karena menilai keseluruhan rongga abdomen, meskipun penilaiannya cukup memakan waktu. Penilaian pada rongga pelvis tidak banyak manfaatnya pada kasus kanker ovarium. Di pusat-pusat kanker yang maju dengan tingkat operasi sitoreduksi yang tinggi, keterlibatan pelvis yang luas bukan merupakan suatu hambatan untuk dilakukannya sitoreduksi optimal dengan melakukan eksenterasi atau modifikasinya. Akan tetapi, di pusat-pusat

kanker di Indonesia, keterlibatan pelvik, terutama yang diistilahkan “frozen pelvis”, merupakan komponen penting inoperabilitas pada kanker ovarium.

Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan yang signifikan antara residu tumor dengan kadar serum FABP4 dan CA125. Hal ini tentu merupakan hal yang sudah dapat diprediksi sebelumnya. Oleh karena itu, kami menggantikan penilaian residu tumor dengan penilaian PCI dan PIV yang secara umum dapat diterima sebagai skoring luasnya metastasis tumor yang berkaitan dengan resektabilitas kanker ovarium.¹⁵ Residu tumor sangat bergantung pada tim bedah. Pada penelitian ini, tim bedah tidak sama antara setiap pasien. Oleh karena itu, variasi usaha dalam melakukan reseksi cukup besar. Penilaian residu juga sangat subjektif dan bervariasi di antara operator.

Penelitian ini, sepengetahuan peneliti, merupakan penelitian pertama yang menilai kadar serum FABP4 pada kanker ovarium. Keterbatasan pada penelitian ini adalah masih memasukkan pasien dengan stadium IIIB. Kelemahan lain adalah penilaian ekspresi imunohistokimia FABP4 hanya dinilai pada tumor primer yang sebaiknya dinilai pada metastasis di omentum sehingga korelasinya menjadi lebih kuat. Kemudian penilaian ekspresi FABP4 paling kuat pada tipe adenocarcinoma *high grade serous*, padahal sebaiknya hanya dinilai pada *high grade serous* sehingga kekuatan korelasinya lebih kuat. Akan tetapi, pada penelitian ini jumlah *high grade serous* memenuhi jumlah sampel minimal. Jumlah sampel ini memang tidak dirancang untuk menilai *nilai cut off* uji diagnostik.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara kadar serum FABP4 dengan luasnya metastasis kanker ovarium yang dinilai dengan PCI atau PIV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9
2. Indonesia Society of Gynecologic Oncology. National data, 2000-2016. Available from: <http://inasgo.org/>
3. Tucker SL, Gharpure K, Herbrich SM et al. Molecular biomarkers of residual disease after surgical debulking of high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 June 15;20(12):3280-3288
4. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004;101: 346-352
5. Kim HJ, Choi CH, Lee YY et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2014;53:343-347
6. Jing Hu, Zhiqiang Liu, Xipeng Wang. Does TP53 mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism. *Medical Hypotheses* 2013; 81:515-520
7. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*;17(11): 1498-1503
8. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res*. 1996;15:49-57
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006
10. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953
11. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237-49
12. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology* 2014;134(3):455-61
13. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I, Gynaecological Cancer Group of European Organisation for R, et al. EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *European Journal of Cancer* 2009;45(4):517-26
14. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Hayashi M, Nishitani T, Tanaka M, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *Plos One* 2011;6(11):e27356.
15. Chéreau E, Ballester M, Selle F, et al. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:178.e1-10.